CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lexapro, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 10 mg escytalopramu - *Escitalopramum* (w postaci szczawianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Owalne, białe, przedzielone linią podziału tabletki powlekane o rozmiarach 8x5,5 mm, oznaczone literą „E" nad i „L" pod linią na jednej stronie tabletki.
Tabletki o mocy 10 mg można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.
Leczenie zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii.
Leczenie fobii społecznej.
Leczenie zaburzenia lękowego uogólnionego.
Leczenie zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

<u>Dawkowanie</u>

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania dawek dobowych wynoszących powyżej 20 mg.

Duże epizody depresyjne
Zwykła dawka to 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się zazwyczaj po 2 - 4 tygodniach stosowania produktu. Po ustąpieniu objawów, leczenie należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy, aby uzyskać utrwalenie się odpowiedzi na leczenie.

Zaburzenie lękowe z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii
W pierwszym tygodniu zaleca się dawkę początkową 5 mg, a następnie zwiększenie dawki do 10 mg na dobę. Dawkę można dalej zwiększać, maksymalnie do 20 mg na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta.

Maksymalną skuteczność osiąga się po około 3 miesiącach stosowania produktu. Leczenie trwa kilka miesięcy.

Fobia społeczna

Zwykła dawka wynosi 10 mg raz na dobę. Na ogół poprawę stanu klinicznego uzyskuje się po 2-4 tygodniach leczenia. Dawka może zostać następnie zmniejszona do 5 mg lub zwiększona maksymalnie do 20 mg na dobę, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Fobia społeczna jest chorobą o przebiegu przewlekłym i zalecane jest kontynuowanie terapii przez 12 tygodni w celu uzyskania trwałej odpowiedzi na leczenie. Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez 6 miesięcy, można ją rozważyć indywidualnie w celu zapobiegania nawrotom choroby; efekty prowadzonej terapii powinny być regularnie oceniane.

Fobia społeczna jest ściśle zdefiniowanym rozpoznaniem określonej choroby; nie należy jej mylić z nadmierną nieśmiałością. Farmakoterapia jest wskazana wyłącznie wtedy, kiedy zaburzenie to w istotny sposób utrudnia wykonywanie pracy zawodowej i kontakty społeczne.

Nie przeprowadzono oceny porównawczej omawianego leczenia w odniesieniu do poznawczej terapii behawioralnej. Farmakoterapia stanowi element kompleksowego postępowania terapeutycznego.

Zaburzenie lękowe uogólnione
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Długoterminowa terapia osób odpowiadających na leczenie była analizowana przez co najmniej 6 miesięcy u pacjentów otrzymujących 20 mg na dobę. Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
Dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg na dobę.

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła i pacjenci powinni być leczeni odpowiednio długo tak, aby istniała pewność, że objawy ich choroby ustąpiły.

Należy regularnie oceniać korzyści terapeutyczne i stosowaną dawkę (patrz punkt 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)
Dawka początkowa wynosi 5 mg raz na dobę. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).
Nie badano skuteczności stosowania produktu Lexapro w fobii społecznej u osób w podeszłym wieku.

<u>*Dzieci i młodzież*</u>
Produkt Lexapro nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (CL_{CR} poniżej 30 ml/min) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
W pierwszych dwóch tygodniach leczenia zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg na dobę u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaleca się zachowanie wyjątkowej ostrożności, również podczas dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu CYP2C19
Dla pacjentów, o których wiadomo, że wolno metabolizują leki z udziałem izoenzymu CYP2C19,

zaleca się dawkę początkową 5 mg na dobę w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę (patrz punkt 5.2).

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii
Należy unikać nagłego odstawienia leku. Podczas kończenia leczenia produktem Lexapro dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres przynajmniej 1-2 tygodni, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4 oraz 4.8). Jeśli wystąpią objawy nietolerowane przez pacjenta, będące następstwem zmniejszania dawki lub odstawienia leku, należy rozważyć wznowienie stosowania poprzednio przepisanej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki w bardziej stopniowy sposób.

Sposób podawania

Produkt Lexapro podaje się w pojedynczej dawce dobowej i może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne leczenie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego z pobudzeniem, drżeniem, hipertermią itp. (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone escytalopramem oraz *odwracalnymi* inhibitorami MAO-A (np. moklobemidem) lub *odwracalnym nieselektywnym* inhibitorem MAO - linezolidem jest przeciwwskazane, ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.5).

Escytalopram jest przeciwwskazany u pacjentów z rozpoznanym wydłużeniem odstępu QT lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT.

Leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wymienione poniżej specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnoszą się do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI – Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors).

Dzieci i młodzież
Produkt Lexapro nie powinien być stosowany w leczeniu populacji pdiatrycznej. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lęk paradoksalny
U niektórych pacjentów z zaburzeniem lękowym z napadami lęku w początkowym okresie leczenia środkami przeciwdepresyjnymi objawy lękowe mogą się nasilić.
Ta paradoksalna reakcja zazwyczaj ustępuje w ciągu dwóch tygodni kontynuowania leczenia. Zaleca się stosowanie małej dawki początkowej, aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia stanów lękowych (patrz punkt 4.2).

Napady drgawkowe
Stosowanie leku escytalopram należy przerwać u pacjenta, u którego wystąpią po raz pierwszy drgawki, lub jeżeli zwiększy się częstość napadów drgawkowych (u pacjentów z rozpoznaną wcześniej padaczką). U pacjentów z niestabilną padaczką należy unikać stosowania leków z grupy SSRI, a pacjenci z kontrolowaną padaczką powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą.

Mania
Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy SSRI u pacjentów z manią lub hipomanią w wywiadzie. Leki z grupy SSRI należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpi faza maniakalna.

Cukrzyca
U chorych na cukrzycę leczenie środkami z grupy SSRI może wpływać na kontrolowane uprzednio stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia lub hiperglikemia). Wymagać to może zmiany dawkowania insuliny oraz (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.

Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego
Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, samookaleczania oraz samobójstw. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nastąpić dopiero po kilku pierwszych tygodniach leczenia lub później, do tego czasu pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest escytalopram, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z myślami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących produkty przeciwdepresyjne.
W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Akatyzja/niepokój psychoruchowy
Stosowanie leków z grupy SSRI/SNRI (ang. SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) wiąże się z rozwojem akatyzji, charakteryzującej się nieprzyjemnie odczuwalnym stanem niepokoju i potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niezdolność siedzenia lub stania bez ruchu. Wystąpienie akatyzji jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki może być szkodliwe u pacjentów, u których wystąpią te objawy.

Hiponatremia
W rzadkich przypadkach informowano o występowaniu hiponatremii podczas leczenia środkami z grupy SSRI. Hiponatremia jest zapewne spowodowana przez zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (wazopresyny) - SIADH i na ogół ustępuje po odstawieniu leku. Należy zachować ostrożność u zagrożonych pacjentów, tzn. osób w podeszłym wieku, u pacjentów z marskością wątroby lub jednocześnie leczonych środkami, które mogą powodować hiponatremię.

Krwotoki
Podczas stosowania leków z grupy SSRI informowano o krwawieniu w obrębie skóry w postaci wybroczyn i plamicy. Leki z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko wystąpienia krwotoku poporodowego (patrz punkty 4.6 i 4.8). U pacjentów leczonych środkami z grupy SSRI należy zachować ostrożność, zwłaszcza jeśli równocześnie stosuje się u nich doustne leki przeciwzakrzepowe, leki wpływające na czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne oraz pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne, tyklopidynę oraz dipyrydamol) oraz u pacjentów z rozpoznaną skazą krwotoczną.

Leczenie elektrowstrząsami
Doświadczenia kliniczne dotyczące stosowania leków z grupy SSRI i równoczesnego leczenia elektrowstrząsami są ograniczone i dlatego zaleca się zachowanie ostrożności.

Zespół serotoninowy
Należy zachować ostrożność stosując escytalopram w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak sumatryptan lub inne tryptany, tramadol i tryptofan.
W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących równocześnie leki z grupy SSRI oraz środki lecznicze o działaniu serotoninergicznym. Zespół serotoninowy charakteryzują takie objawy jak: pobudzenie, drżenia mięśniowe, drgawki kloniczne mięśni i hipertermia. W razie wystąpienia takiego zespołu objawów, lek z grupy SSRI i lek o działaniu serotoninergicznym należy natychmiast odstawić oraz rozpocząć leczenie objawowe.

Dziurawiec zwyczajny
Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii
Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia są częste, zwłaszcza jeśli odstawienie leku jest nagłe (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane obserwowane po odstawieniu leku wystąpiły u około 25% pacjentów leczonych escytalopramem i 15% pacjentów przyjmujących placebo.
Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, takich jak czas trwania leczenia i dawka oraz szybkość zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny), pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenie, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają łagodne i umiarkowane nasilenie, choć u niektórych pacjentów mogą być silnie wyrażone.
Zazwyczaj objawy występują w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu leku, choć istnieją bardzo rzadkie doniesienia o takich objawach u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę leku.
Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W przypadku odstawiania leku zaleca się zatem stopniowe zmniejszanie dawki escytalopramu przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz „Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii", punkt 4.2).

Zaburzenia czynności seksualnych
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Choroba niedokrwienna serca
Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (patrz punkt 5.3).

Wydłużenie odstępu QT
Stwierdzono, że escytalopram powoduje zależne od dawki wydłużenie odstępu QT.
Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiarowości komorowych, w tym zaburzenia typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z wcześniejszym wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 oraz 5.1).

Należy zachować ostrożność stosując escytalopram u pacjentów ze znaczną bradykardią lub u pacjentów po przebytym niedawno ostrym zawale mięśnia sercowego lub z niewyrównaną niewydolnością serca.

Zaburzenia elektrolitowe takie jak hipokaliemia i hipomagnezemia zwiększają ryzyko złośliwej arytmii i powinny zostać wyrównane przed rozpoczęciem podawania escytalopramu.

U pacjentów ze stabilną chorobą serca należy wykonać badanie EKG przed rozpoczęciem leczenia escytalopramem.

W razie wystąpienia zaburzeń rytmu serca podczas stosowania escytalopramu, należy leczenie odstawić i wykonać badanie EKG.

Jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Leki z grupy SSRI, włącznie z escytalopramem, mogą wpływać na wielkość źrenicy oka, powodując jej rozszerzenie. To działanie może powodować zwężenie kąta oka, prowadzić do zwiększenia ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z zamkniętym kątem przesączania, szczególnie u predysponowanych pacjentów.
Escytalopram należy stosować ostrożnie u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem przesączania lub z jaskrą w wywiadzie.

Substancje pomocnicze
Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletce, to znaczy zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Przeciwwskazane leczenie skojarzone:
Nieodwracalne nieselektywne inhibitory MAO
U pacjentów leczonych środkiem z grupy SSRI w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) oraz u pacjentów, którzy niedawno przerwali leczenie środkiem z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO, donoszono o wystąpieniu ciężkich reakcji (patrz punkt 4.3). W niektórych przypadkach u pacjentów wystąpił zespół serotoninowy (patrz punkt 4.8).

Przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami MAO. Stosowanie escytalopramu można rozpocząć 14 dni po zaprzestaniu stosowania nieodwracalnego inhibitora MAO. Między odstawieniem escytalopramu a rozpoczęciem leczenia nieselektywnym, nieodwracalnym inhibitorem MAO należy zachować co najmniej 7-dniową przerwę.

Odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A (moklobemid)
Ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego przeciwwskazane jest stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z inhibitorem MAO-A, takim jak moklobemid (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy je rozpocząć podając minimalną zalecaną dawkę, a pacjent powinien pozostawać pod stałą kontrolą kliniczną.

Odwracalny, nieselektywny inhibitor MAO-A (linezolid)

Antybiotyk linezolid jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO i nie powinien być podawany pacjentom leczonym escytalopramem. Jeśli takie leczenie skojarzone okaże się niezbędne, należy stosować minimalne dawki oraz podawać je pod ścisłą kontrolą kliniczną (patrz punkt 4.3).

Nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B (selegilina)
Podczas stosowania escytalopramu w skojarzeniu z selegiliną (nieodwracalny inhibitor MAO-B), należy zachować ostrożność ze względu na zagrożenie wystąpieniem zespołu serotoninowego. Stosowanie selegiliny w dawkach do 10 mg na dobę w skojarzeniu z racemicznym cytalopramem było bezpieczne.

Wydłużenie odstępu QT
Nie wykonano badań farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych escytalopramu w skojarzeniu z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT. Nie można wykluczyć efektu addytywnego łącznego stosowania tych leków. W związku z tym przeciwwskazane jest leczenie skojarzone escytalopramem z innymi lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT, takimi jak leki przeciwarytmiczne klasy IA i III, leki przeciwpsychotyczne (np. pochodne fenotiazyny, pimozyd, haloperydol), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, niektóre leki przeciwbakteryjne (np. sparfloksacyna, moksyfloksacyna, erytromycyna IV, pentamidyna, leki przeciw malarii – szczególnie halofantryna), niektóre leki przeciwhistaminowe (astemizol, hydroksyzyna, mizolastyna) itp.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania środków ostrożności:

Leki o działaniu serotoninergicznym
Podawanie w skojarzeniu z lekami o działaniu serotoninergicznym (np. tramadol, sumatryptan oraz inne tryptany) może prowadzić do zespołu serotoninowego.

Leki obniżające próg drgawkowy
Leki z grupy SSRI mogą obniżać próg drgawkowy. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, które mogą obniżać próg drgawkowy (np. lekami przeciwdepresyjnymi (lekami trójpierścieniowymi, lekami z grupy SSRI), lekami neuroleptycznymi (pochodnymi fenotiazyny, pochodnymi tioksantenu i pochodnymi butyrofenonu), meflochiną, bupropionem i tramadolem).

Lit, tryptofan
Informowano o nasileniu działania w przypadkach stosowania leków z grupy SSRI w skojarzeniu z litem lub tryptofanem. Z tego względu należy zachować ostrożność podejmując skojarzone leczenie produktami z grupy SSRI oraz wymienionymi lekami.

Dziurawiec zwyczajny
Stosowanie w skojarzeniu leków z grupy SSRI i preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) może doprowadzić do zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Krwotoki
Stosowanie escytalopramu w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może wpływać na ich działanie. W czasie wprowadzania leczenia escytalopramem lub jego odstawiania u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi należy prowadzić dokładną kontrolę parametrów krzepnięcia krwi (patrz punkt 4.4). Stosowanie w skojarzeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) może zwiększać skłonność do krwawień (patrz punkt 4.4).

Alkohol
Nie należy oczekiwać interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych escytalopramu z alkoholem. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych leków psychotropowych, równoczesne spożycie alkoholu nie jest zalecane.

Produkty lecznicze powodujące hipokaliemię/hipomagnezemię

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów powodujących hipokaliemię/hipomagnezemię, ponieważ w takich przypadkach zwiększa się ryzyko wystąpienia złośliwych arytmii (patrz punkt 4.4).

Interakcje farmakokinetyczne

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne escytalopramu
Metabolizm escytalopramu zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Izoenzymy CYP3A4 i CYP2D6 mogą również przyczyniać się do metabolizowania escytalopramu, choć w mniejszym stopniu. Wydaje się, że metabolizm głównego metabolitu S-DCT (demetylowanego escytalopramu) jest częściowo katalizowany przez CYP2D6.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 30 mg omeprazolu raz na dobę (inhibitor CYP2C9) spowodowało umiarkowane (o około 50%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu.

Podawanie escytalopramu w skojarzeniu z 400 mg cymetydyny dwa razy na dobę (umiarkowanie silny inhibitor enzymów) spowodowało umiarkowane (o około 70%) zwiększenie stężenia escytalopramu w osoczu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas leczenia skojarzonego escytalopramem z cymetydyną. Konieczne może być dostosowanie dawki.

Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami CYP2C19 (np. omeprazolem, ezomeprazolem, flukonazolem, fluwoksaminą, lanzoprazolem, tyklopidyną) lub cymetydyną. Konieczne może być zmniejszenie dawki escytalopramu na podstawie wyników monitorowania działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.4).

Wpływ escytalopramu na właściwości farmakokinetyczne innych leków
Escytalopram jest inhibitorem izoenzymu CYP2D6. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania escytalopramu w skojarzeniu z lekami, które są metabolizowane głównie z udziałem tego enzymu i mają mały wskaźnik terapeutyczny, np. flekainid, propafenon i metoprolol (stosowane w niewydolności serca) lub niektóre leki działające na OUN, metabolizowane głównie z udziałem CYP2D6, np. leki przeciwdepresyjne, takie jak dezypramina, klomipramina i nortryptylina lub leki przeciwpsychotyczne, takie jak rysperydon, tiorydazyna i haloperydol. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Podawanie w skojarzeniu z dezypraminą lub metoprololem spowodowało w obydwu wypadkach dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu tych dwóch substratów CYP2D6.
Badania *in vitro* wykazały, że escytalopram może również wykazywać słabe działanie hamujące na izoenzym CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania w skojarzeniu leków metabolizowanych z udziałem CYP2C19.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania escytalopramu w okresie ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ leku na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Lexapro nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne oraz jedynie po dokładnym rozważeniu zagrożeń i korzyści.

Noworodka należy poddać obserwacji, jeśli matka kontynuuje stosowanie produktu Lexapro w późniejszych stadiach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. W okresie ciąży należy unikać nagłego odstawienia leku.

Po stosowaniu przez matkę leku z grupy SSRI/SNRI w późniejszych stadiach ciąży, u noworodka wystąpić mogą następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, napady drgawek, wahania ciepłoty ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, zmniejszone napięcie mięśniowe, hiperrefleksja, drżenia, drżączka, drażliwość, letarg, ciągły płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być wynikiem działania

serotoninergicznego lub reakcji odstawienia. W większości przypadków powikłania pojawiają się natychmiast lub wkrótce (<24 h) po porodzie.

Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (ang. *persistent pulmonary hypertension of the n*ewborn, PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 ciąż.

Dane obserwacyjne wskazują na występowanie zwiększonego (mniej niż dwukrotnie) ryzyka krwotoku poporodowego po narażeniu na działanie leków z grupy SSRI lub SNRI w ciągu miesiąca przed porodem (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Karmienie piersią
Przypuszcza się, że escytalopram wydziela się do mleka matki. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania leku.

Płodność
Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że cytalopram może wpływać na jakość nasienia (patrz punkt 5.3).
Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wykazano, że escytalopram nie wpływa na sprawność intelektualną ani psychofizyczną, ale wszelkie leki psychoaktywne mogą wpływać na zdolność osądu lub sprawność. Pacjentów należy ostrzec o możliwym ryzyku wpływu leku na ich zdolność prowadzenia samochodu i obsługi maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane występują najczęściej w pierwszym lub drugim tygodniu leczenia, a ich nasilenie i częstość maleją wraz z kontynuacją leczenia.

Tabelaryczny spis działań niepożądanych.
Znane reakcje niepożądane na leki z grupy SSRI, zgłaszane również w przypadku stosowania escytalopramu w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub jako zdarzenia spontaniczne po wprowadzeniu leku do obrotu, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów narządowych oraz częstości występowania.
Dane o częstości występowania pochodzą z badań klinicznych, nie skorygowano tych danych względem placebo. Częstość występowania określono jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do ≤10), niezbyt często (≥1/1000 do ≤1/100), rzadko (≥10 000 do ≤1/1000), bardzo rzadko (≤1/10 000) lub nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Częstość nieznana	Trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego (wazopresyny)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie łaknienia, zwiększenie masy ciała
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała
	Częstość nieznana	Hiponatremia, jadłowstręt[1]
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk, niepokój psychoruchowy, nietypowe sny; kobiety i mężczyźni: zmniejszenie popędu płciowego; kobiety: brak orgazmu
	Niezbyt często	Bruksizm, pobudzenie, nerwowość, napady panicznego lęku, stany splątania
	Rzadko	Agresja, depersonalizacja, omamy
	Częstość nieznana	Mania, myśli samobójcze, zachowania samobójcze[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Bezsenność, senność, zawroty głowy, parestezje, drżenie
	Niezbyt często	Zaburzenia smaku, zaburzenia snu, omdlenie
	Rzadko	Zespół serotoninowy
	Częstość nieznana	Dyskineza, zaburzenia ruchowe, drgawki, pobudzenie psychomotoryczne/ akatyzja [1]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Tachykardia
	Rzadko	Bradykardia
	Częstość nieznana	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie. Komorowe zaburzenia rytmu serca włącznie z zaburzeniami typu *torsade de pointes*.
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zapalenie zatok, ziewanie
	Niezbyt często	Krwawienie z nosa

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka, zaparcia, wymioty, suchość w jamie ustnej
	Niezbyt często	Krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawienie z odbytnicy)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Zwiększone pocenie się
	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka, świąd
	Częstość nieznana	Siniaki, obrzęki naczynioruchowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Zatrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Mężczyźni: zaburzenia wytrysku, impotencja
	Niezbyt często	Kobiety: krwotok maciczny, krwotok miesiączkowy
	Częstość nieznana	Mlekotok Mężczyźni: priapizm Krwotok poporodowy[3]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, gorączka
	Niezbyt często	Obrzęk

[1] Informowano o danych reakcjach niepożądanych leków z grupy SSRI.
[2] Zgłaszano występowanie myśli oraz zachowań samobójczych podczas terapii escytalopramem lub krótko po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4).
[3]Zdarzenie to zgłaszano dla grupy leków SSRI i SNRI (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Wydłużenie odstępu QT
Po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzono przypadki wydłużenia odstępu QT oraz niemiarowości komorowych, w tym zaburzeń typu *torsade de pointes*, głównie u kobiet, u osób z hipokaliemią oraz u pacjentów z występującym wcześniej wydłużeniem odstępu QT lub innymi chorobami serca (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 oraz 5.1).

Efekty klasy
Badania epidemiologiczne prowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 i więcej lat wskazują na zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów otrzymujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD). Mechanizm powodujący takie ryzyko nie został wyjaśniony

Reakcje odstawienia obserwowane po przerwaniu terapii
Odstawienie leków z grupy SSRI/SNRI (zwłaszcza nagłe) często prowadzi do objawów odstawienia. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje i wrażenie porażenia prądem elektrycznym), zaburzenia snu (w tym bezsenność i wyraziste sny),

pobudzenie lub niepokój, nudności oraz (lub) wymioty, drżenia, splątanie, pocenie się, bóle głowy, biegunka, kołatanie serca, chwiejność emocjonalna, drażliwość oraz zaburzenia widzenia.
Na ogół objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie i ustępują samoistnie, choć u niektórych pacjentów mogą być ciężkie oraz (lub) utrzymywać się dłużej. Jeśli stosowanie escytalopramu nie jest już dłużej wymagane, zaleca się stopniowe odstawianie leku przez zmniejszanie dawki (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C,
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Toksyczność
Dane kliniczne na temat przedawkowania escytalopramu są ograniczone i w wielu przypadkach dotyczą jednoczesnego przedawkowania innych leków. W większości przypadków informowano o łagodnym nasileniu objawów lub niewystępowaniu objawów. Rzadko informowano o zgonach w wyniku przedawkowania samego escytalopramu. W większości przypadków dochodziło do jednoczesnego przedawkowania różnych innych leków. Dawki od 400 do 800 mg samego escytalopramu nie powodowały wystąpienia ciężkich objawów.

Objawy
Do objawów obserwowanych po przedawkowaniu escytalopramu zalicza się głównie objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (od zawrotów głowy, drżeń i pobudzenia po rzadkie przypadki zespołu serotoninowego, drgawek i śpiączki), układu pokarmowego (nudności/wymioty) i układu sercowo-naczyniowego (niedociśnienie tętnicze, częstoskurcz, wydłużenie odstępu QT i niemiarowość) oraz zaburzenia gospodarki elektrolitowej i wodnej (hipokaliemia, hiponatremia).

Postępowanie
Nie ma swoistego antidotum. Należy udrożnić drogi oddechowe i utrzymywać ich drożność oraz zapewnić dostateczną podaż tlenu i prawidłową czynność układu oddechowego. Należy rozważyć płukanie żołądka oraz podanie węgla aktywnego. Płukanie żołądka należy wykonać możliwie jak najszybciej po doustnym przyjęciu leku. Zaleca się monitorowanie czynności serca i objawów czynności życiowych oraz stosowanie ogólnego leczenia objawowego podtrzymującego czynności organizmu.
W razie przedawkowania u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca/ bradyarytmiami, u pacjentów stosujących leczenie skojarzone z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT lub u pacjentów ze zmienionym metabolizmem, np. z upośledzeniem czynności wątroby, zaleca się monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny.

Kod ATC: N 06 AB 10.

Mechanizm działania
Escytalopram jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) o dużym powinowactwie do pierwotnego miejsca wiązania. Wiąże się również z allosterycznym miejscem na transporterze serotoniny, ale powinowactwo jest 1000 razy mniejsze.

Escytalopram nie wykazuje powinowactwa do wielu receptorów, w tym $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$, DA D_1 i D_2, receptorów adrenergicznych α_1, α_2 i β, histaminowych H_1, muskarynowych cholinergicznych, benzodiazepinowych i opioidowych lub to powinowactwo jest niewielkie.

Hamowanie wychwytu zwrotnego 5-HT jest jedynym prawdopodobnym mechanizmem działania wyjaśniającym farmakologiczne i kliniczne działanie escytalopramu.

Działanie farmakodynamiczne
W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu EKG u zdrowych osób, zmiana odstępu QT w stosunku do stanu wyjściowego (korekta metodą Friderica) wyniosła 4,3 milisekund (90% CI: 2.2, 6.4) po dawce 10 mg na dobę i 10,7 milisekund (90% CI: 8.6, 12.8) po dawce 30 mg na dobę (patrz punkt 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 i 4.9).

Skuteczność kliniczna
Duże epizody depresyjne
Escytalopram okazał się skuteczny w doraźnym leczeniu dużych epizodów depresyjnych w trzech z czterech krótkoterminowych (8-tygodniowych) badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo. W długoterminowym badaniu dotyczącym profilaktyki nawrotów, 274 pacjentów, którzy odpowiedzieli na escytalopram w dawce 10 mg lub 20 mg na dobę w początkowej 8-tygodniowej fazie otwartej, przydzielono losowo do grupy kontynuującej leczenie escytalopramem w tej samej dawce lub do grupy placebo, w czasie do 36 tygodni.
W tym badaniu u pacjentów, którzy stosowali escytalopram, czas do nawrotu choroby w następnych 36 tygodniach był znacząco dłuższy, niż w grupie placebo.

Fobia społeczna
Escytalopram okazał się skuteczny zarówno w trzech krótkoterminowych (12-tygodniowych) badaniach, jak i u osób odpowiadających na leczenie w 6-miesięcznym badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom fobii społecznej. W 24-tygodniowym badaniu, którego celem było ustalenie sposobu dawkowania, wykazano skuteczność escytalopramu w dawce 5 mg, 10 mg i 20 mg.

Zaburzenie lękowe uogólnione
Escytalopram w dawce 10 mg i 20 mg na dobę okazał się skuteczny w czterech z czterech badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo.

W wynikach zbiorczych uzyskanych z trzech badań o podobnym schemacie obejmujących 421 pacjentów leczonych escytalopramem i 419 pacjentów otrzymujących placebo - odpowiednio 47,5% i 28,9% pacjentów odpowiedziało na leczenie i u 37,1% i 20,8% uzyskało remisję. Nieprzerwane działanie było obserwowane od 1 tygodnia.

Utrzymywanie się skuteczności escytalopramu w dawce 20 mg na dobę wykazano w 24 do 76 tygodniowym, randomizowanym badaniu, oceniającym utrzymywanie się skuteczności u 373 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie podczas 12 tygodniowego leczenia (faza otwarta).

Zaburzenie obsesyjno-kompulsyjne
W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, po 12 tygodniach pacjenci otrzymujący escytalopram w dawce 20 mg na dobę wyodrębnili się pod względem całkowitej punktacji w skali Y-BOCS od grupy otrzymującej placebo. Po 24 tygodniach**,** pacjenci otrzymujący escytalopram w dawkach zarówno 10 jak i 20 mg na dobę wykazywali przewagę w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo.

Zapobieganie nawrotom wykazano dla escytalopramu w dawkach 10 i 20 mg na dobę u pacjentów, którzy wykazali pożądaną reakcję na escytalopram w trwającej 16 tygodni fazie otwartej i byli leczeni w trwającej 24 tygodnie randomizowanej, kontrolowanej placebo fazie podwójnie ślepej próby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Escytalopram wchłania się nieomal całkowicie, niezależnie od spożycia pokarmu (średni czas do uzyskania maksymalnego stężenia wartość T_{max} wynosi 4 godziny po podaniu dawki wielokrotnej). Należy się spodziewać, że bezwzględna biodostępność escytalopramu wyniesie około 80%, podobnie jak racemicznego cytalopramu.

Dystrybucja
Pozorna objętość dystrybucji ($V_{d,\beta}$/F) po podaniu doustnym wynosi około 12 do 26 l/kg mc. Escytalopram i jego główne metabolity wiążą się z białkami osocza w mniej niż 80%.

Metabolizm
Escytalopram jest metabolizowany w wątrobie do metabolitu demetylowanego oraz didemetylowanego. Obydwa metabolity są farmakologicznie czynne. Jest również możliwe, że azot się utlenia, tworząc metabolit w postaci N-tlenku. Zarówno lek macierzysty, jak i metabolity, są częściowo wydalane w postaci glukuronidów. Po wielokrotnym podaniu dawki średnie stężenia metabolitu demetylowanego i didemetylowanego wynoszą zazwyczaj odpowiednio 28-31% i <5% stężenia escytalopramu. Biotransformacja escytalopramu do metabolitu demetylowanego zachodzi głównie z udziałem izoenzymu CYP2C19. Możliwy jest również pewien udział izoenzymów CYP3A4 oraz CYP2D6.

Eliminacja
Okres półtrwania wyznaczony w fazie eliminacji ($t_{½\beta}$) po wielokrotnym podaniu dawki wynosi około 30 godzin, a klirens osoczowy po podaniu doustnym (Cl_{oral}) wynosi około 0,6 l/min. Okres półtrwania głównych metabolitów jest znamiennie dłuższy. Zakłada się, że escytalopram i jego główne metabolity są eliminowane zarówno drogą wątrobową (metaboliczną) jak i nerkową, a zasadnicza część dawki wydalana jest w postaci metabolitów w moczu.

Liniowość
Farmakokinetyka ma charakter liniowy. Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest po około tygodniu. Średnie stężenia w stanie stacjonarnym wynoszące 50 nmol/l (zakres od 20 do 125 nmol/l) osiągane są po podaniu dawki dobowej wynoszącej 10 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Wydaje się, że eliminacja escytalopramu zachodzi wolniej u pacjentów w podeszłym wieku niż u młodszych pacjentów. Wartość pola pod krzywą stężenie - czas (AUC) jest o około 50% większa u osób w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi zdrowymi ochotnikami (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (kryterium A i B według klasyfikacji Childa i Pugha) okres półtrwania escytalopramu był około dwa razy dłuższy, a ekspozycja około 60% większa niż u osób z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Po podaniu racemicznego cytalopramu pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (CL_{cr} 10-53 ml/min) obserwowano dłuższy okres półtrwania oraz niewielkie zwiększenie ekspozycji. Nie badano stężeń w osoczu metabolitów, ale mogą być one zwiększone (patrz punkt 4.2).

Polimorfizm
Zaobserwowano, że u osób wolno metabolizujących leki przy udziale izoenzymu CYP2C19, stężenie escytalopramu w osoczu było dwa razy większe niż u osób o szybkim metabolizmie. U osób z

wolniejszym metabolizmem leków przy udziale izoenzymu CYP2D6 nie zaobserwowano istotnej zmiany ekspozycji (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku escytalopramu nie wykonano pełnego zestawu konwencjonalnych badań nieklinicznych, ponieważ przeprowadzone na szczurach badania toksykologiczno-kinetyczne i toksykologiczne escytalopramu i cytalopramu wykazały podobny profil. Wszystkie informacje dotyczące cytalopramu można zatem odnieść do escytalopramu.

W porównawczych badaniach toksykologicznych na szczurach escytalopram i cytalopram działały toksycznie na serce, w tym wywoływały zastoinową niewydolność serca, po trwającym kilka tygodni podawaniu dawek mających ogólne działanie toksyczne. Toksyczne działanie na serce ma raczej związek z maksymalnymi stężeniami w osoczu niż z ogólną ekspozycją (AUC). Maksymalne stężenia w osoczu, przy braku działań niepożądanych, były osiem razy większe od osiąganych podczas stosowania klinicznego, a wartość AUC dla escytalopramu była zaledwie 3 do 4 razy większa niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. W przypadku cytalopramu wartości AUC dla S-enancjomeru były 6 do 7 razy większe niż ekspozycja podczas stosowania klinicznego. Wyniki te są zapewne związane z nasilonym wpływem na aminy biogenne, tzn. wtórne do pierwotnego działania farmakologicznego, skutkując efektem hemodynamicznym (redukcja przepływu krwi w naczyniach wieńcowych) oraz niedokrwieniem. Dokładny mechanizm działania kardiotoksycznego nie jest jednak w pełni poznany. Doświadczenia kliniczne w stosowaniu cytalopramu oraz doświadczenia uzyskane na podstawie badań klinicznych z escytalopramem nie wskazują, aby wyniki te korelowały z działaniem obserwowanym podczas stosowania klinicznego.

Po dłuższym podawaniu escytalopramu i cytalopramu u szczurów obserwowano zwiększenie zawartości fosfolipidów w niektórych tkankach, np. płucach, najądrzach i wątrobie. Zwiększenie zawartości fosfolipidów w najądrzach i wątrobie stwierdzono podczas ekspozycji na lek podobnej jak u ludzi. Działanie to przemijało po zaprzestaniu podawania leku. Kumulację fosfolipidów (fosfolipidozę) u zwierząt obserwowano w związku z wieloma lekami o właściwościach amfifilnych kationów. Nie wiadomo, czy zjawisko to ma jakieś znaczenie u człowieka.

W badaniu toksycznego oddziaływania na rozwój u szczurów działanie embriotoksyczne (zmniejszenie masy ciała płodów i przemijające opóźnienie kostnienia) obserwowano po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego. Nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania wad rozwojowych.
Badania w okresie około- i pourodzeniowym wykazały zmniejszenie przeżywalności w okresie laktacji, po narażeniu wyrażonym wartością AUC większą od narażenia obserwowanego podczas zastosowania klinicznego.

Dane dotyczące zwierząt wykazały, że cytalopram wywołuje zmniejszenie wskaźników płodności i ciążowego, redukcję liczby implantacji oraz powstawanie nieprawidłowego nasienia po narażeniu znacznie przekraczającym ekspozycję uzyskiwaną u ludzi.
Brak dostępnych analogicznych danych pochodzących od zwierząt i dotyczących escytalopramu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
celuloza mikrokrystaliczna
krzemionka koloidalna bezwodna
talk
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian

Otoczka tabletki: Opadry OY-S-28849 White:
hypromeloza (5 cP)
makrogol 400
tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister przezroczysty PVC/PE/PVdC/Aluminium , w pudełku tekturowym; 14, 28, 56, 98 tabletek – blistry podzielne na dawki pojedyncze; 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1, 100 x 1, 500 x 1 tabletka.
Blister biały PVC/PE/PVdC/Aluminium, w pudełku tekturowym; 14, 20, 28, 50, 100, 200 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14283

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

20.12.2007/

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.11.2020